

Cinco preguntas sobre Biología Sintética

Salvador Durán

Estudiante de doctorado de la Universitat Pompeu Fabra (IBE-UPF) salvador.duran@upf.edu



¿Qué es la Biología Sintética?

La Biología Sintética es una disciplina relativamente nueva para la cual existen una gran cantidad de definiciones, aunque prácticamente todas ellas incorporan las ideas de biología molecular, genética e ingeniería. Para muchos científicos se trata de reordenar secuencias de ADN naturales, generando constructos o redes artificiales de genes que tengan un comportamiento no existente en la naturaleza y de carácter aplicado. Por filosofía se parece mucho a la Biología de Sistemas, ya que también intenta integrar en un marco matemático la biología descriptiva usando modelos y simulaciones.

Está claro dónde participan la Biología Molecular, de Sistemas y la Genética en todo esto, pero ¿y la Ingeniería? Conceptos y problemas tradicionalmente tratados desde la ingeniería constituyen el sustrato teórico para entender y modelizar muchos procesos biológicos, sean naturales o artificiales. La modularidad, la escalabilidad, el tratamiento del ruido y la señal o la propia lógica digital de los circuitos electrónicos son ejemplos de ello. Un caso práctico de este paralelismo entre lo biológico y lo electrónico es el detector de contornos (1), un problema no trivial en el campo de la computación y análisis de imagen que se resuelve brillantemente en el artículo referenciado mediante *Escherichia coli* que albergan pequeñas redes génicas artificiales.

contiene hoy más de 17000 piezas únicas llamadas "biobricks" (promotores, terminadores, secuencias codificantes completas o dominios de proteínas, RBS, plásmidos, etc.), estandarizadas de tal forma que permiten generar constructos arbitrariamente grandes usando sólo cuatro enzimas de restricción distintas. Además de poder depositar y conseguir piezas nuevas para seguir investigando, el Registry permite

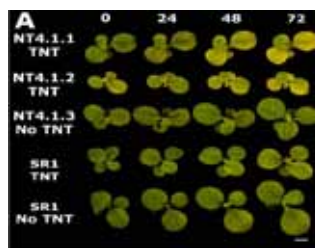


Figura 2: Figura extraída de la referencia (6) –con licencia *CopyLeft Creative Commons*– en la que se observa cómo plantas individuales cambian de color (sólo las dos de arriba) a medida que aumenta el tiempo de exposición (horas, en el eje horizontal) a tierra con TNT.

anotar características, funciones e incluso incompatibilidades con otras secuencias a la vez que sus contribuidores ofrecen conocimientos técnicos variados.

Vale la pena mencionar que ligada a la mencionada iniciativa está la *iGEM Competition (International Genetically Engineered Machine Competition)*, en la que estudiantes aún por licenciarse de todo el mundo, compiten por construir la "maquina biológica" más ingeniosa. Con ayuda de profesores y tutores, los alumnos dedican un verano a diseñar las redes de genes, construirlas ensamblando o clonando las piezas pertinentes y probar los constructos resultantes, poniendo siempre de un conjunto de piezas estandarizadas comunes, enviadas desde el Registry en el MIT.

¿Qué se ha logrado?

Si bien, los artículos antes mencionados son los pilares teóricos sobre los que se funda la Biología Sintética, es mucho más interesante hablar de sus aplicaciones y resultados prácticos, ya que, potencialmente, son muchos los procesos que pueden beneficiarse del uso de elementos biológicos programados. Características como una elevada especificidad o simplemente la capacidad autoreplicativa de estos sistemas hacen que la sustitución de algunos procesos fisicoquímicos por otros puramente biológicos sea, a parecer de muchos, un tema de cuándo o cómo antes que de por qué.

Algunas de las áreas que han recibido especial atención por parte de la comunidad de biólogos sintéticos son la biotecnología, combustibles y energía, la ciencia de materiales, la bioremediación, la medicina y también el rediseño o creación *de novo* de sistemas biológicos.

En el caso de la biotecnología sobresale el artículo de Jay D. Keasling y colaboradores (5), en el que proponen una alternativa semi-sintética a la artemisina extraída directamente de la planta *A. annua* para el tratamiento de la malaria. Esto se consigue alterando la ruta metabólica del mevalonato endógena en *S. cerevisiae* a la vez que añadiendo una enzima de la propia *A. annua* para aumentar la productividad de la cepa hasta niveles no logrados anteriormente.

En el área de la bioremediación existen gran cantidad de iniciativas en las áreas de fijación de metales pesados, biodetección de contaminantes varios o biodegradación mediante cepas modificadas genéticamente. Pero la parte fascinante ocurre cuando ese conocimiento se transforma en aplicaciones reales, aunque casi de ciencia ficción, como es el caso de las plantas modificadas genéticamente por Medford y colaboradores (6). En su artículo, publicado recientemente en la revista *PLoS ONE*, se explica cómo su equipo consiguió rediseñar una vía de señalización tal que, una vez alterada, provoca que las plantas cambien su pigmentación verde a una más clara si se exponen a explosivos.

El área de Biomedicina (sobretudo en las materias de cáncer e infecciones), también ha visto el uso de enfoques muy creativos para el tratamiento de enfermedades. Un ejemplo podría ser la estrategia propuesta por la universidad de Ljubljana en Eslovenia para combatir la infección por VIH (8), presentada en el contexto de la competición iGEM de 2007. Esta estrategia está basada en la colocalización de los correceptores del VIH CD4 y CCR5 en la superficie de las células que están siendo infectadas para complementar en la cara intracelular de la membrana dos dominios de la proteasa TEV. De esta forma se transmite la señal de infección mediante la proteólisis de sustratos artificiales hasta las estrategias antiviricas.

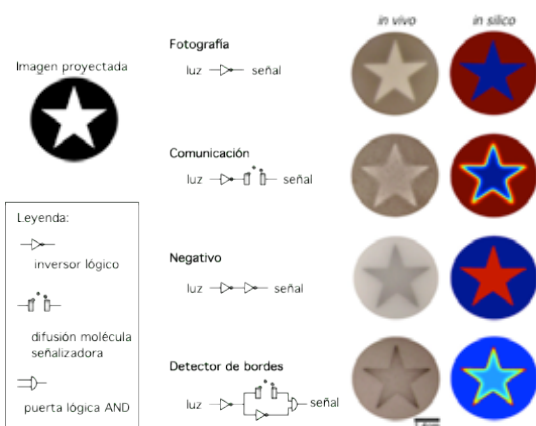


Figura 1: Esquema del detector de contornos. Los circuitos genéticos reescritos en forma de puertas lógicas son simulados numéricamente (derecha) construidos y testados en *E. coli* (izquierda). Imagen reelaborada a partir de una incluida en la referencia (1).

¿Cuál es su origen?

¿Por qué no existió la Biología Sintética desde los años 80 o 90? La verdad es que no se trata sólo de modificar, sino también de la extensión y la intención de dicha modificación. Mayoritariamente, las alteraciones de la biología natural que se hacían antes de la biología sintética eran perturbaciones con la intención de ver cómo reaccionaba el sistema de estudio o expresiones de una/s pocas proteínas para recuperar una actividad perdida por las células (por ejemplo gran cantidad de modificaciones en terapia génica). Sin embargo, el cambio de concepción está en que se busca introducir no sólo una expresión de una o varias características como se haría en una la aproximación biotecnológica, sino un comportamiento en sí. En otras palabras, si hay que introducir una variación fenotípica en una célula se intenta controlar cuándo, cómo y durante cuánto tiempo tendrá lugar esa alteración. De esta forma, incluyendo "sencillas" redes de reguladores de la transcripción se pueden conseguir muy variadas o complejas dinámicas: constantes y poco sensibles al ruido (2), oscilantes en el tiempo (3), o incluso múltiples estados fenotípicos distintos excluyentes entre sí (4).

Una de las razones de que el "boom" de esta disciplina haya tenido lugar justamente ahora es el esfuerzo por parte de distintas instituciones, como el MIT (*Massachusetts Institute of Technology*), en la creación de una comunidad de biólogos sintéticos, con canales de comunicación propios (congresos, revistas, etc.) y repositorios gratuitos de secuencias de ADN como el *Registry of Standard Biological Parts*. Dicho repositorio

¿Cuáles son los próximos desafíos?

A mi parecer, el principal obstáculo que existe para la expansión de la Biología Sintética es la legislación actual. Sin juzgar si es apropiada o no (ni estoy capacitado para emitir un juicio al respecto ni es el objetivo de este artículo), basta decir que limita el uso de los diseños sintéticos en áreas tan cruciales como el uso medioambiental o médico. Así pues, los biólogos sintéticos deberán hacer un especial esfuerzo por intentar convencer a la sociedad que, de la misma forma que los transgénicos tienen un momento y un lugar en el sistema, los diseños artificiales pueden ser soluciones reales y deseables a trastornos, enfermedades o problemas medioambientales. En esta línea, es muy probable que haya que hacer un esfuerzo científico especial en mejorar la seguridad y control y reducir la mutabilidad de las células alteradas.

Por otra parte, los recientes avances técnicos en fabricación y ensamblaje de genomas (9) indican que quizás en el espacio de unos años podamos observar no la copia sino el diseño dirigido de nuevos genomas y nuevas especies, con todos los riesgos y beneficios que esto incluya.

¿Dónde encontrar mas información?

Para los lectores que quieran saber más respecto a los temas de Bioética y históricos asociados con la Biología Sintética, la pagina [web http://www.synbioproject.org/](http://www.synbioproject.org/) los redirigirá a textos importantes del área, como por ejemplo el informe de la comisión presidencial de Estados Unidos de América respecto al potencial destructivo de la Biología Sintética.

Aquellos que deseen conocer lo último en material educativo, conferencias y grandes proyectos de colaboración en el área deberían buscar en <http://syntheticbiology.org/>, desde el cual se organiza anualmente el *Synthetic Biology International Meeting*.

Una web imprescindible es <http://ung.igem.org/>, donde se almacenan los resultados y las investigaciones de todos los equipos de todas las ediciones del *International Genetically Engineered Machine competition* anteriormente mencionado.

Bibliografía citada:

- (1) Tabor J, Salis H, Simpson Z, Chevalier A, Levskaia A, Marcotte E, Voigt CA, Ellington AD. A Synthetic Genetic Edge Detection Program. *Cell* 137, 1272-1281, 2009.
- (2) Becskei A, Serrano L. Engineering stability in gene networks by autoregulation. *Nature* 405, 590-593, 2000.
- (3) Elowitz MB, Leibler S. A synthetic oscillatory network of transcriptional regulators. *Nature* 403, 335-8, 2000.
- (4) Gardner TS, Cantor CR, Collins JJ. Construction of a genetic toggle switch in *Escherichia coli*. *Nature* 403, 339-42, 2000.
- (5) Ro DK, Paradise EM, Ouellet M, Fisher KJ, Newman KL, Ndungu JM, Ho KA, Eachus RA, Ham TS, Kirby J, Chang MC, Withers ST, Shiba Y, Sarpong R, Keasling JD. Production of the antimalarial drug precursor artemisinic acid in engineered yeast. *Nature* 440, 940-3, 2006.
- (6) Antunes MS, Morey KJ, Smith JJ, Albrecht KD, Bowen TA, Zdunek JK, Troupe JF, Cuneo MJ, Webb CT, Hellinga HW, Medford JI. Programmable Ligand Detection System in Plants through a Synthetic Signal Transduction Pathway. *PLoS One*. 2011; 6(1): e16292.
- (7) Purnick PEM, Weiss R. The second wave of synthetic biology: from modules to systems. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 10, 410-422, 2009.
- (8) Consultar toda la información en la web: <http://parts.mit.edu/igem07/index.php/Ljubljana>
- (9) Gibson DG, Benders GA, Andrews-Pfannkoch C, Denisova EA, Baden-Tillson H, Zaveri J, Stockwell TB, Brownley A, Thomas DW, Algire MA, Merryman C, Young L, Noskov VN, Glass JI, Venter JC, Hutchison CA 3rd, Smith HO. Complete chemical synthesis, assembly, and cloning of a *Mycoplasma genitalium* genome. *Science* 319, 1215-20, 2008.



NOTA DE LOS EDITORES: Por necesidades de maquetación, adjuntamos aquí una figura que complementa los contenidos del artículo de Salvador Durán “Cinco preguntas sobre Biología Sintética” (páginas 67 y 68 de este número de *Encuentros en la Biología*), así como las figuras acompañantes al artículo de la sección “A Debate” (páginas 68-70).

Como nota de actualidad, debe añadirse que la *iGEM 2011* (competición a la que se alude en el artículo de Durán) reunió del 5 al 7 de Noviembre en el MIT a los 160 equipos seleccionados como finalistas. Resultó vencedor un equipo de estudiantes de la *University of Washington* por: 1) crear una cepa de *E. coli* capaz de biosintetizar alcanos, componentes fundamentales de los combustibles diésel; 2) modificar una enzima para aumentar su capacidad de degradar gluten; y 3) crear una cepa de *E. coli* magnética.

De “Cinco preguntas sobre Biología Sintética”

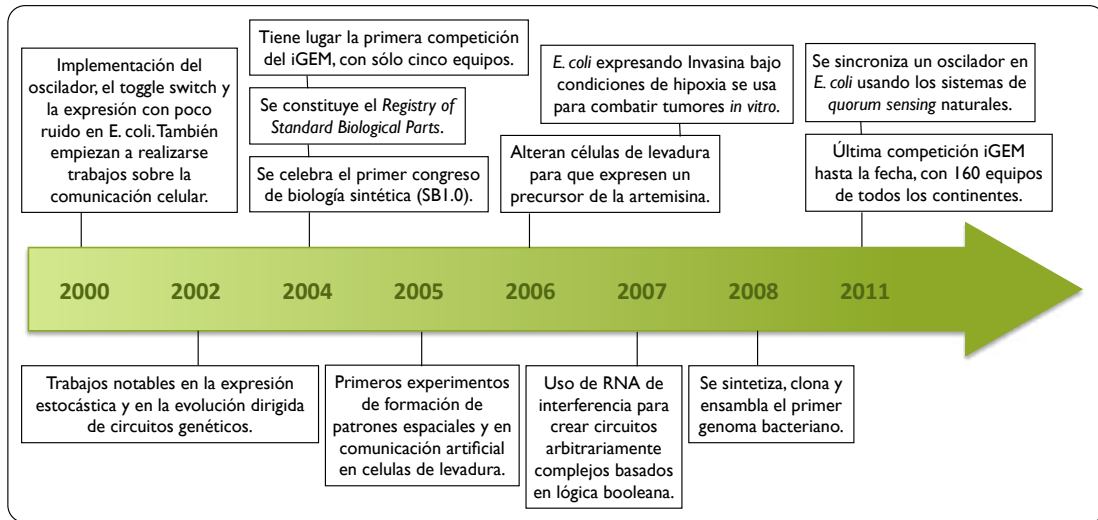


Figura acompañante al artículo “Cinco preguntas sobre Biología Sintética” (páginas 67-68) reelaborada a partir de otra publicada en la referencia (7) donde se ponen de manifiesto los distintos hitos de la biología sintética según sus autores

De “Biología de Sistemas... ¿qué biología de sistemas?”

Figure 1 features a Wikipedia logo on the left and a blue banner that reads "Celebrating 10 years Revolutionizing science. Enhancing life." Below the banner, a quote from Leroy Hood, President of the Institute for Systems Biology, states: "Systems biology is the science of discovering, modeling, understanding and ultimately engineering of the molecular level the dynamic relationships between the biological molecules that define living organisms".

Figura 1

Figure 2 displays several diagrams representing the Systems Biology framework. These include a circular flow diagram, a hierarchical tree structure, a network graph, and a circular diagram with interconnected nodes, illustrating the complexity and interconnectedness of biological systems.

Figura 2: Diferentes formas de visualizar el enfoque de la Biología de Sistemas

Figure 3 is a collage of portraits and book covers of scientists who contributed to the systemic understanding of biology. The scientists shown include Claude Bernard, Alfred Lotka, Ronald Ross, Herbert A. Hauptmann, Ludwig von Bertalanffy, and others. Below the portraits are several book covers related to systems biology.

Figura 3: Científicos que contribuyeron a una comprensión sistémica de la Biología antes del “advenimiento” de la Biología de Sistemas

Figure 4 is a line graph with "Amount" on the y-axis and "Time" on the x-axis. It shows three curves: "Data" (a steep exponential curve), "Information" (a curve below Data), and "Knowledge" (a curve below Information). The vertical distance between Data and Information is labeled "gap", and the distance between Information and Knowledge is also labeled "gap". A label "Domain-specific utility" is placed near the Knowledge curve.

Figura 4: La creciente brecha entre la cantidad de datos disponibles y el conocimiento generado. Adaptado de una imagen original de Dieter Mart.